UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
Année 1947 N° 99

Les Accidents Cutanés dûs à la Pénicilline

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1947
PAR
Roger GABRIAGUES

MEMBRES DU JURY	MM.	NANTA	*Président*
		GADRAT	*Assesseurs*
		DARNAUD	
		LAPORTE	
		BAZEX	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE F. CHAUVIN
9, Rue Ecluse-Matabiau
1947

Les Accidents Cutanés dûs à la Pénicilline

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 N° 99

Les Accidents Cutanés dûs à la Pénicilline

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1947

PAR

Roger GABRIAGUES

MEMBRES DU JURY	MM.	NANTA	*Président*
		GADRAT	*Assesseurs*
		DARNAUD	
		LAPORTE	
		BAZEX	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE F. CHAUVIN

9, Rue Ecluse-Matabiau

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER GORSE

Professeurs honoraires

MM. ESCAT, RISPAL, MOOG, MERIEL, CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique médicale	TAPIE ROQUES
Clinique obstétricale	GARIPUY
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS CLERMONT
Histoire naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne	MOREL
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N...
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.)
Anatomie pathologique	FABRE (J.),
Cliniq. oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale.	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	MONNIER (P.)
Médecine légale et Médecine du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET,
Anatomie	COULOUMA.
Obstétrique	GUILHEM

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	LAZORTHES
Histologie	BIMES, ch. des f.
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.),
Ophtalmologie	DEODATI.
Chimie Médicale	VALDIGUIE.
Physique Médicale	MARQUES.
Chirurgie	VIRENQUE GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.),
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Histoire Naturelle Pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY
Cours d'anatomie aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC
Stomatologie	CADENAT
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX,
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.) DAMBRIN (P.)
Microbiologie	BOUISSET
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et cryptogamie	Mme DULUC-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et géologie	ASTRE
Médecine Sociale et du Travail.	BOUNHOURE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOURE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES,
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.

Secrétaire de la Faculté .... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NANTA

Professeur de Clinique Dermatologique et Syphiligraphique.
Médecin des Hôpitaux,

Avec l'expression de notre bien vive gratitude pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE
GADRAT

Chargé de Cours à la Faculté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE
DARNAUD

Chargé de Cours à la Faculté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE
LAPORTE

Chargé de Cours à la Faculté.

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZEX

Chargé de Cours à la Faculté.

Il a bien voulu nous inspirer l'idée de cette thèse et nous guider dans sa réalisation.
En témoignage de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

La pénicilline présente dans le traitement de toute une série d'affections une efficacité remarquable et une action spectaculaire surclassant celle des sulfamides tout en ayant l'énorme avantage d'être dépourvue d'effets toxiques.

Même employée à des doses plus élevées que les doses habituelles, on ne note aucune action sur le système hématopoiétique, aucune toxicité rénale ni hépatique, ce qui constitue une supériorité sur les différentes chimiothérapies.

Cependant, dès le début de la pénicillothérapie et surtout avec son développement, quelques accidents d'ordres variés, locaux, cutanés et même généraux furent signalés. Ils sont relativement fréquents (16 à 25%. Maxwell, H. Kolodny) et très variés. Leurs manifestations cliniques sont assez bien connues, mais leur pathogénie dans certains cas est encore fort obscure.

Parfois associés aux réactions de l'état général, les accidents cutanés peuvent aussi se montrer isolément.

Ce sont ces accidents cutanés qui retiendront notre attention et constitueront le but de notre étude.

Nous ne traiterons que les accidents cutanés directement dus à la pénicilline ; ainsi, nous excluons les réactions qui, telle la réaction d'Herxeimer, ne dépendent qu'indirectement de l'action de la pénicilline.

La pénicilline a pris son essor pendant les années de guerre ; durant cette longue période ont paru de nombreuses publications étrangères dont nous n'avons pu prendre connaissance, entraînant des lacunes que nous nous sommes efforcés de combler.

HISTORIQUE

Fréquence des Accidents Cutanés à la Pénicilline

Dès 1943. CHAMPS LYONS notait l'urticaire douze fois sur deux cents neuf cas chirurgicaux en remarquant qu'elle guérit de la même façon avec ou sans traitement et qu'on peut renouveler ultérieurement les cures de pénicilline sans la faire reparaître.

La pénicilline peut donner des réactions cutanées dans toutes ses applications médicales et chirurgicales; cependant ces réactions se voient principale-

ment dans le traitement des dermatoses (25 % dans les affections dermatologiques contre 6 % dans les affections non dermatologiques).

Il est à remarquer que les accidents cutanés se voient rarement au cours des affections vénériennes (15 fois sur 1.418 syphilis traitées par MOORE et MAHONEY). Bien que les auteurs américains (KEEFER, LYONS) aient signalé des accidents cutanés précoces ou tardifs (urticaire, rashs divers, herpès) dans le traitement de la gonococcie, ceux-ci sont très rares. Cela tient avant tout aux faibles doses (100.000 à 200.000 unités Oxford) nécessaires pour obtenir la guérison.

M. P. BONDET sur une série de quatre cents cas de blennorragies et dix cas de syphilis primaires, secondaires ou latentes n'a observé aucun accident cutané

Par contre, PILLSBURG sur une importante série de 14.000 militaires traités pour syphilis récente, relate l'éventualité non exceptionnelle d'urticaire.

Eczémas suintants, urticaires géantes, réactions urticairiennes diverses, ardeur tégumentaire, dermatites vésiculaires, réactions érythématovésiculaires, dermatites exfoliatrices, dermatites bulleuses et dermatites par contact : telles sont les formes sous lesquelles peut se présenter l'intolérance cutanée à la pénicilline.

CLASSIFICATION

Le fait d'utiliser la pénicilline soit par la voie parentérale, soit en application locale, détermine dans une certaine mesure la nature des réactions cutanées.

Celles-ci présentent donc deux grands types cliniques :

1° Dermatoses consécutives à l'injection de pénicilline;

2° Dermatoses consécutives à l'application de pénicilline sur la peau;

On a individualisé dernièrement un troisième groupe de réactions cutanées observées chez des malades ayant reçu un traitement prolongé à la pénicilline.

3° Réactions cutanées postérieures au traitement.

CHAPITRE I

Réactions Cutanées en Pénicillothérapie générale

Les réactions cutanées que l'on a pu observer dans la pénicillothérapie générale par voie musculaire sont immédiates ou tardives.

Les réactions immédiates apparaissent toujours dans les vingt-quatre premières heures de traitement. Elles ne se manifestent jamais avant les dix premières heures. Elles persistent trois ou quatre jours. On a décrit des urticaires précoces, des rashs divers généralisés, du prurit avec ou sans vésicula-

tion et lorsque cette dermite se produit elle siège de préférence au niveau des mains et des pieds. On a décrit enfin des poussées d'herpès labial ou génital.

Les accidents cutanés précoces des premières vingt-quatre heures peuvent être considérés comme l'expression d'une idiosyncrasie à la pénicilline.

L'urticaire est la plus fréquente des réactions tardives.

Nous décrirons successivement l'urticaire et les réactions érythématovésiculaires.

1° *L'Urticaire.*

L'urticaire, la plus fréquente des complications rencontrées est analogue à l'urticaire classique de la maladie du sérum.

Les papules œdémateuses et les éléments cutanés ortiés sont dus à une perméabilité plus grande de capillaires consécutive à la libération, au niveau de la couche sous papillaire, d'une substance semblable à l'histamine. Ce sont les cellules des parois des capillaires et des petits vaisseaux du chorion qui sont atteintes.

Sur cinq cents cas traités par la pénicilline. KEEFER et ses collaborateurs ont noté à côté des fièvres de céphalées et de myalgies, quatorze urticaires et rapporté un cas d'urticaire étendu de la hanche avec tests cutanés positifs à la pénicilline.

L'urticaire parfois localisé au lieu d'injection, parfois généralisée atteint rarement les muqueuses,

mais peut se produire même après la dernière injection. M. L. de Gennes, relate un cas d'intolérance à la pénicilline se traduisant par un urticaire chez une femme atteinte de cholécystite aiguë, qui quatre jours après le début de la pénicillothérapie présenta un prurit généralisé et une urticaire fugace suivie d'une éruption scarlatiniforme passagère, puis d'arthropathies accompagnées de gonflement articulaire. Le test intradermique à la pénicilline fut très positif.

Voici quelques observations :

OBSERVATION I

Mme Pre..., 47 ans.

Souffre d'une polyathrite chronique évolutive apparue à la suite d'une congestion pulmonaire (1938) ayant laissé une bronchite chronique. Evolution sévère, grosses arthropathies inflammatoires de nombreuses jointures dont une coxite droite très prononcée.

Sédimentation globulaire (Westergreen) : 70-107.

Réaction de Bordet Wassermann et de Kahn, gonoréaction, réactivation de Besredka et de Boquet-Nègre négatives. Température déréglée (37-38).

Reçoit du 1er octobre 1946 au 10 octobre 1946, dix millions d'unités Oxford de pénicilline américaine. Sort de l'hôpital avec une très vague amélioration articulaire le 13 octobre 1946, y revient le sur-

lendemain, porteuse d'une urticaire généralisée à tout le corps avec œdème des mains et de la figure.

Les douleurs articulaires sont très atténuées depuis cette urticaire. Traitée par un anti-histaminique, cette dernière rétrocède en quelques jours pour ne plus se reproduire en même temps que se réinstallent les douleurs articulaires.

OBSERVATION II

Mme Mag..., 39 ans.

Syphilis latente dépistée par l'examen sérologique motivé par la syphilis du mari. Novarsenobenzol mal supporté. On instaure le 21 octobre une cure de 2.100.000 unités Oxford de pénicilline à la dose journalière de 300.000 unités Oxford. Le quatrième jour de ce traitement apparait sur le tronc et les membres une urticaire modérée que l'emploi des antihistaminiques améliore au point de permettre de ne pas interrompre la cure de pénicilline. Les réactions sanguines (KAHN et MEINICKE) partiellement positives le 21 octobre 1946 sont retrouvées négatives le 28 novembre 1946, lendemain du dernier jour du traitement.

G. H. BAUER a observé un cas typique d'urticaire chez un cas de prisonnier de guerre allemand de vingt et un ans qui recevait 15.000 unités de pénicilline intramusculaire toutes les quatre heures pour le traitement d'une ostéomyélite chronique. L'urticaire apparut le neuvième jour et persista pendant six jours. Les épidermo et les intradermo réactions à la pénicilline ordinaire et à la pénicilline G furent

négatives. Et G. H. Bauer affirme que les tests cutanés n'ont pas de valeur au point de vue diagnostic du fait que les couches externes de l'épiderme ne sont pas atteintes au début.

Par contre, Criep et Barker ont dans leurs études sur les réactions allergiques à la pénicilline fait état d'intradermoréactions positives dans chacun des cas d'urticaires qu'ils ont rapportés.

De leur côté, Moriss et Downing ont décrit un cas de dermatite bulleuse due à la pénicilline qui fut probablement un cas d'urticaire bulleux.

2° *Réactions érythémato-vésiculaires.*

Le groupe des réactions érythématovésiculaires comprend les éruptions les moins clairement définies survenant dans les vingt-quatre heures qui suivent le début des injections intramusculaires de pénicilline.

Elles couvrent d'abord les aines, les mains, les pieds, surfaces sur lesquelles il y a eu fréquemment des éruptions vésiculaires antérieures rappelant les lésions dues aux épidermophyties.

W. N. Graves, C. C. Carpenter et R. W Unangst ont rapporté deux cas au cours desquels les injections de pénicilline ont déterminé vingt-quatre heures après le début du traitement des lésions vésiculeuses des mains et des pieds. Ces malades présentaient des infections chroniques et des antécédents de dyshidrose avec réaction positive à la trichophytine. Cette dermatose apparut donc dans ces deux

cas sur des surfaces qui avaient été apparemment sensibilisées par quelque infection du type mycosique. Une intradermo réaction à la pénicilline ordinaire donna une réaction positive dans les quatre-vingt-seize heures dans le premier cas, mais une réaction négative dans le second.

Il est bien évident que la réaction érythémato-vésiculaire est très étroitement apparentée (si elle n'est pas identique) à ce que les dermatologistes appellent épidermophyties.

Voici quelques observations :

OBSERVATION I

Un soldat de 33 ans, traité pour une blessure à la main présenta dans les vingt-quatre heures qui suivirent la première injection intramusculaire de pénicilline, une éruption érythématovésiculaire de l'aine, du scrotum et du pénis. La dose totale atteignait alors 140.000 unités. A l'aine, la lésion présenta aussi un suintement.

Dans les jours qui suivirent, la partie inférieure du tronc et les cuisses montrèrent une réaction érythémateuse diffuse qui ne fut accompagnée ni de vésiculation, ni de suintement.

L'éruption atteignit son maximum le troisième ou le quatrième jour, puis, en dépit de la continuation du traitement, la desquamation apparut le sixième jour.

A ce moment survint également une desquamation des mains et des pieds bien que ces régions n'aient présenté auparavant aucune manifestation cutanée.

On ne trouva trace d'aucun antécédent allergique ni familial, ni individuel. On nota par contre plusieurs épisodes de mycoses cutanées.

Epidermoréactions et intradermoréactions à la pénicilline ordinaire furent pratiquées sur les avant-bras et sur la peau des aines (puisque ce sont celles-ci qui réagissaient). Seule, l'intradermoréaction de l'aine droite donna une résultat positif pendant que les trois autres restaient négatifs.

OBSERVATION II

Un soldat de 32 ans atteint d'une occlusion intestinale partielle présenta dans les vingt-quatre heures qui suivirent une injection intramusculaire de pénicilline, une dermatose érythémateuses diffuse des aines, des aisselles et des mains. La dose de pénicilline atteignait alors 160.000 unités.

Les lésions devinrent vésiculeuses avec une tendance au suintement. Quelques jours après survint la desquamation qui n'atteignit les pieds que légèrement.

Le malade présentait des antécédents d'épidermophytie inguinale mais aucun antécédent allergique.

Les épidermo et les intradermoréactions à la sodium pénicilline ordinaire furent pratiquées comme dans le cas précédent; à nouveau la seule réaction positive fut l'intradermoréaction dans la région inguinale.

OBSERVATION III

MM. Bazex et Bouisson ont relaté le cas suivant :

M. G..., âgé de 32 ans.

Est vu pour la première fois le 1er mars 1947. Il est atteint de blennoragie et est traité sans succès par des sulfamides. Dans ses antécédents, on ne note que l'apparition d'une épidermophytie localisée au pied gauche dans le troisième et le quatrième espace interdigital. Cette dermatose qui débordait légèrement sur la plante avait disparu rapidement à la suite d'applications d'iode. Le 2 mars, il reçoit 200.000 unités de pénicilline à raison de 40.000 unités toutes les trois heures. Le 3 mars, les gonocoques avaient disparu de l'écoulement. Mais le 4 mars, on vit apparaître une poussée violente de dysidrose exactement dans la région où s'était localisée l'épidermophytie. Cette dysidrose disparut rapidement par des applications d'iode.

CHAPITRE II

Accidents cutanés produits par la pénicillothérapie locale Dermatoses de contact

Dans le traitement de certaines affections cutanées, la pénicilline peut être employée en applications locales.

La pénicillothérapie locale seule, trouve son indication dans le traitement des dermatoses limitées. Dans certaines dermatoses généralisées, on doit adjoindre la voie parentérale.

Multiples sont les modes d'application locale de la pénicilline : poudres à base de pénicilline (peu utilisées), crèmes dont l'excipient est constitué par lanoline, paraffine et eau distillée auxquelles on adjoint 200 à 400 unités de pénicilline par gramme; reste la solution de pénicilline dans l'eau utilisée à la concentration de 1.000 unités, par cc. habituellement. Cette solution peut-être apportée au contact de la lésion à traiter de différentes façons : badigeonnages répétés trois ou quatre fois en vingt-quatre heures, compresses imbibées de la solution réalisant un pansement humide à la pénicilline que l'on renouvelle trois ou quatre fois par jour, pulvérisations, mode d'utilisation très répandu en Angleterre.

L'application locale de pénicilline n'entraîne en général pas d'accident. Il faut avoir soin avant de traiter une lésion par application de pénicilline, de préparer la plaie en enlevant les croutes et en évacuant les secrétions purulentes. D'autre part, il faut veiller à ne pas prolonger l'application de la pénicilline au-delà d'un certain temps. D'après les auteurs anglais, si le médicament n'a pas donné de résultats appréciables en six à sept jours, il ne faut pas insister et le remplacer par un autre produit. L'usage trop prolongé de pénicilline sur une lésion cutanée peut en effet entraîner certains incidents qui sont dus à la sensibilisation de la peau par le médicament; elle se traduit par l'apparition d'une dermite érythémateuse et parfois vésiculeuse surtout observée au cours des pansements humides à la pénicilline.

Cependant, il n'est pas que dans son usage pro-

longé que la pénicilline puisse donner des réactions cutanées.

P. D. Bedford a décrit le cas suivant :

OBSERVATION

Officier, 31 ans, nasopharyngite fébrile. Traité quarante-huit heures toutes les trois heures (sauf la nuit) par des pulvérisations et des pastilles à la pénicilline. Une semaine après, reçoit accidentellement dans les yeux, du vaccin T.A.B.C. contenant 25 ‰ d'alcool, lavages oculaires immédiats au sérum physiologique; quatorze jours après, légère conjonctivite. Sulfate de zinc, 0,25 %, aucune amélioration. Au bout de quatre jours, collyre à la pénicilline, 250 unités par cc. toutes les heures. Grosse amélioration en vingt-quatre heures, mais prurit palpébral inférieure intense. Après quarante-huit heures d'instillations, l'irritation continue et une éruption papulovésiculaire en papillon apparait correspondant aux endroits essuyés après les instillations : arrêt du traitement. Le tout se résorbe en huit jours sans autre traitement, fine desquamation et peau normale en quatorze jours.

P. D. Bedford fait trois tests sur la partie antérieure de l'avant-bras, un avec une solution éventée et inactive de pénicilline, un avec du sulfate de zinc à 0,25 %, les deux négatifs. Le troisième test avec une solution fraîche de pénicilline donne en vingt-quatre heures un placard érythémato-vésiculo-prurigien semblable à l'éruption palpébrale.

Les dermatoses de contact en tant que complications de la pénicillothérapie sont rares. Le contact avec l'allergène sous une forme relativement concentrée est une chose préalablement nécessaire. Jusqu'à une époque récente, on pensait que les dermatoses de contact dues à la pénicilline pouvaient être considérées comme des dermatoses professionnelles, la majorité des cas rapportés étant composés non de malades, mais de membres du personnel hospitalier administrant la pénicilline.

Mais la popularité croissante des préparations à base de pénicilline destinées à l'usage externe accroîtra certainement la fréquence de ce type de réactions cutanées.

Plusieurs cas de dermatose de contact des paupières (nous en avons mentionné un) ont été signalés comme consécutifs à l'usage de la pénicilline en solution étendue dans un collyre.

Il est évident que de pareilles atteintes palpébrales seront signalées de plus en plus fréquemment puisque la peau des paupières est relativement plus sensible aux réactions eczémateuses que le reste des téguments.

Le premier cas de dermatose de contact due à la pénicilline a été rapporté par PYLE et RATTNER, et ce cas fut par hasard le seul où il fut prouvé par des tests cutanés que l'allergène était la pénicilline cristalline.

Voici quelle était l'observation de PYLE et RATTNER :

Un docteur en médecine, âgé de cinquante ans, manipulait la pénicilline depuis six mois sans aucune sorte d'incident. Le 15 juin 1945, il nota une zone érythémato-vésiculo-prugineuse avec suintement sur la face externe du médius de la main droite; cette surface correspondait aux points de pression de la seringue lors de l'injection de la solution de pénicilline.

Le 20 juin, une lésion similaire apparut à la main gauche. Les mains furent alors protégées par des gants.

On vit alors apparaître sur la face interne des poignets de nouvelles plaques de dermatose; ces nouvelles surfaces correspondaient au contact des doigts nécessaire pour retirer les gants.

De petites vésicules et du prurit étaient de même notées sur l'oreille gauche; au point de contact des branches de lunettes qui avaient été elles-mêmes en contact avec les lésions des mains.

La paupière gauche supérieure et la région susorbitaire devinrent prurigineuses; de petites vésicules apparurent et la peau eut un teint plus sombre. La vision de l'œil gauche fut troublée.

Des doses fractionnées de rayons X soulagèrent le prurit. Tout contact avec la pénicilline fut alors interrompu. On ne vit plus de vésicule apparaître et le prurit prit fin. Les surfaces atteintes desquamèrent; la face interne des poignets montrait une légère lichénification.

Un test fut pratiqué sur la peau; son résultat fut positif.

En dépit de l'arrêt de tout contact direct ou indirect avec la pénicilline, la lésion originelle (située aux doigts) continuait un an plus tard d'être le siège d'un prurit et d'un léger suintement sous l'action de multiples causes autrefois sans effet.

Le 25 mai 1946, au contact de la lumière solaire, durant une demi-heure, les régions orbitaires devinrent rouges, prurigineuses, s'œdématièrent, puis ces manifestations diminuèrent.

OBSERVATION

En décembre 1944, un infirmier, âgé de 41 ans, dut subir pour une infection des deux mains, une incision et un drainage des faces palmaires. La plaie fut irriguée avec une solution de pénicilline, une fois par jour pendant les deux jours suivants, et le malade reçut en outre 10.000 unités intra-musculaires.

Dans les deux jours apparut une dermatose vésiculaire du scrotum, de la partie supéro-interne des cuisses et des régions interdigitales des deux pieds. Les lésions disparurent au bout d'une semaine.

L'infirmier reprit son service à l'hôpital; il lui arrivait de faire quelques injections I M de pénicilline (1 à 3 par jour). Mais à dater du 19 février, il administra la pénicilline à 45 malades.

Trois jours après apparut une dermatose de contact typique couvrant les paupières, les avant-bras et la région susorbitaire. Les lésions étaient caractérisées par de petites vésicules sur une base érythémato-œdémateuse jointes à une blépharite discrète.

Trois jours après, en manipulant une seringue pleine d'une solution de pénicilline, quelques gouttelettes éclaboussèrent son visage. En quelques heures, le gonflement des paupières fut tel que les yeux furent clos.

Une éruption vésiculo-prurigineuse sur la face dorsale des troisième, quatrième, cinquième doigts fut alors notée.

La pénicilline fut alors suspectée, on évita son contact, en peu de jours, l'éruption disparut, une desquamation discrète survint huit jours après.

Depuis lors, cet infirmier continue à administrer la pénicilline mais avec prudence et en quantité limitée sans être atteint par le retour des accidents précédents.

On ne releva dans les antécédents individuels ou familiaux aucune manifestation de nature allergique.

Les épidermoréactions à la pénicilline ordinaire donnèrent des résultats positifs; seule, une pénicilline récemment préparée donna une réaction faiblement positive.

Par contre, de semblables tests à la sodium pénicilline G et au milieu de culture de la pénicilline furent négatifs.

Pour prouver que la sodium pénicilline G cristalline n'était pas l'allergène, de nouveaux tests cutanés pratiqués à un endroit où la pénicilline ordinaire avait donné un résultat positif, furent négatifs.

Les intradermoréactions donnèrent de semblables résultats, positifs à la pénicilline ordinaire, négatifs à la pénicilline G cristalline.

H. G. BAUER cite un cas observé chez un infirmier et survenu dans les mêmes circonstances. L'éruption regressa lorsque tout contact avec la pénicilline cessa. L'interrogatoire ne révéla aucun antécédent allergique qu'il soit individuel ou familial.

Les tests cutanés à la pénicilline G et à la pénicilline ordinaire furent tous négatifs. Seul un test fait avec une préparation commerciale plus récente et à une concentration plus forte (20.000 unités par cc.) donna un résultat positif. Les intradermoréactions furent positives avec la pénicilline ordinaire, négatives avec la sodium pénicilline G.

Il n'a pas été décrit jusqu'à maintenant d'accidents généraux comparables à ceux décrits dans le chapitre précédent; peut-être est-ce un argument pour ceux qui disent que la pénicilline n'est pas absorbée par voie cutanée.

CHAPITRE III

Réactions Postérieures au Traitement Prolongé

Un troisième type de réactions directement dues à la pénicilline a été noté chez des malades qui venaient de recevoir un traitement prolongé antisyphilitique d'une durée de huit jours.

L'expérience permet d'affirmer que 5 % des malades recevant une telle thérapeutique présentent ces réactions (posttreatment réactions).

Les observations suivantes illustreront ces accidents.

OBSERVATION I

J. B. avait reçu pour une syphilis primaire un traitement complet d'une semaine à la pénicilline (1.700.000 unités).

Douze heures après la fin du traitement, une urticaire apparut. Le jour suivant sa sortie de l'hôpital, le malade nota à son réveil que son visage, ses avant-bras, ses pieds et ses jambes étaient œdématiés; un prurit intense sur le corps entier accompagnait cet œdème.

Le malade fut alors hospitalisé à nouveau.

A son entrée à l'hôpital, l'examen montra un œdème des mains, des avant-bras, des pieds et du visage; à cela s'ajoutait un œdème considérable des paupières entraînant leur occlusion. Les surfaces œdématiées étaient érythémateuses; des placards d'urticaire étaient notés sur les cuisses et le tronc. Le dos de la main présentait des éruptions bulleuses à liquide clair. Les conjonctives étaient injectées.

Des applications de lotion à la calamine à 1 % de phénol et des injections intraveineuses de gluconate de calcium à 10 % soulagèrent le malade de son prurit. Les bulles s'ouvrirent au troisième jour d'hospitalisation, les œdèmes furent résorbés au quatrième; la guérison fut complète au sixième jour avec retour à une peau normale, excepté dans les surfaces mises à nu par la rupture des bulles. Un test cutané à la pénicilline donna une réaction urticarienne violente.

OBSERVATION II

P. W., qui avait pour le traitement d'une syphilis latente reçu un total de 3.400.000 unités de pénicilline en une semaine, fut admis à l'hôpital pour un œdème des mains, des pieds et du visage accompagné d'un violent prurit.

C'est cinq jours après la fin du traitement que P. W. remarqua un œdème progressif des mains et des pieds avec prurit intense de ces mêmes régions.

A l'entrée à l'hôpital, la plus grande partie des régions œdématiées était érythémateuse, une urticaire géante siégeait sur l'abdomen, le dos, les cuisses; le malade se plaignait d'un prurit intense et des lésions de grattage étaient notées sur maintes parties du corps.

La température était élevée, le malade dut garder le lit, fut mis à la diète; le prurit fut soulagé par une lotion à la calamine; gluconate de calcium et barbituriques complétèrent le traitement qui amena une amélioration rapide, la guérison survenant après quatre jours d'hospitalisation.

Les tests cutanés à la pénicilline avaient donné un résultat positif.

OBSERVATION III

Price et Mac Nairy ont rapporté l'observation d'un malade de vingt-quatre ans, soigné par une dose totale de 2.400.000 unités Oxford en huit jours pour

une syphilis primaire. Il n'y avait aucun antécédent allergique dans les antécédents du malade. Pendant la durée du traitement, aucun incident. Quarante-huit heures après la dernière injection, le malade présenta de l'asthme avec une urticaire géante, de la température et un mauvais état général. Un test cutané à la pénicilline donne un résultat négatif. Les auteurs conclurent que cet accident était de nature allergique.

On peut affirmer que c'est dans le groupe des « post-treatment réactions » que l'on trouve les accidents les plus graves nécessitant souvent l'hospitalisation.

Les « Post-treatment réactions », réactions tardives (5 à 7 % des réactions cutanées) apparaissent donc du septième au quatorzième jour après le début du traitement pénicillé. La plus fréquente est l'urticaire. Elle est soit localisée au point d'injection, soit plus souvent généralisée. Dans ce cas, elle peut s'accompagner ou non de signes généraux : température, troubles gastro-intestinaux, arthralgies, myalgies.

Tous ces symptômes suggèrent l'analogie avec la maladie du sérum.

CHAPITRE IV

Physiopathologie des accidents cutanés dûs à la pénicilline

De nombreuses dermatoses sont dues à une sensibilité particulière des sujets qui les présentent. On sait en effet qu'aux dermatoses produites invariablement par certains corps chez la totalité des sujets, s'oppose une catégorie d'accidents cutanés produits par des substances totalement inoffensives pour la majorité, mais pathogènes pour quelques-uns.

Ce groupe de dermatoses par intolérance individuelle est pratiquement illimité puisque n'importe quelle substance peut les déterminer.

C'est bien à cette classe d'accidents dus à la sensibilisation propre de certains sujets qu'appartiennent les dermatoses provoquées par la pénicilline. En effet, elles n'apparaissent que chez quelques sujets prédisposés pour des doses et des concentrations variables, leurs conditions d'apparition sont capricieuses, influencées par des facteurs divers. Elles se traduisent cliniquement par un érythème prurigineux et des lésions vésiculeuses (accidents nullement caractéristiques qui peuvent être provoqués par d'autres produits), enfin, elles disparaissent spontanément avec restitués *ad integrum*, tous caractères qui appartiennent en propre aux accidents d'intolérance et les opposent aux accidents d'intoxication.

La pénicilline a donc des propriétés sensibilisantes. Mac Closky et Smith ont étudié expérimentalement chez les cobayes les effets sensibilisant de la pénicilline en vue de provoquer un choc anaphylactique. Les animaux ont reçu pendant cinq jours de suite des injections sous-cutanées ou intrapéritonéales de pénicilline de l'ordre de 100 à 300 unités; ensuite les animaux ont reçu une dose plus élevée de pénicilline : 20.000 unités environ et dans un but de comparaison, certains animaux ont été sensibilisés au sérum de cheval. Les résultats étaient extrêmement variables. Certains animaux étaient réfractaires, d'autres légèrement sensibles, mais en conclusion, les auteurs estiment que la pénicilline telle

qu'on la trouve actuellement dans le commerce est capable de provoquer la sensibilisation anaphylactique.

Urticaire, éruptions érythématovésiculaires, dermatoses de contact sont des réactions cutanées du type acquis. C'est ce qui explique que la prédisposition héréditaire n'est apparemment pas importante.

Le degré de susceptibilité individuelle, le degré de contact et sa durée sont les facteurs variables qui en se combinant déterminent l'importance clinique de la dermatose. Ceci se remarque davantage dans le groupe des dermatoses de contact.

Le facteur temps peut varier considérablement comme le montrent les observations mentionnées.

Dans les deux cas cités par H. G. Bauer de dermatoses survenues chez des infirmiers, les malades furent exposés à la pénicilline pendant au moins deux mois, mais ce ne fut que lorsqu'ils administrèrent la pénicilline en grande quantité que les manifestations cutanées apparurent. Il faut aussi noter que, dès que ces infirmiers eurent pris des mesures de prudence pour minimiser le contact direct avec la solution, les lésions disparurent.

Ces deux cas offrent aussi un autre intérêt, car ils montrent également une différence de susceptibilité individuelle, dans le premier, on obtint des réactions cutanées positives sans difficulté à la concentration de 10.000 unités par cc. tandis que dans le second, la réaction aux tests cutanés ne devint positive que lorsque la concentration de la solution fut doublée. Les réactions négatives à une concentration plus

faible dans le dernier cas n'excluent pas la pénicilline comme agent étiologique, mais indiquent simplement un degré de sensibilité plus faible.

De nombreux travaux ont démontré que la sensibilisation pouvait être produite chez la plupart des individus. A. Rostemberg et H. Welch, dans leur « Etude des types d'hypersensibilisation produite par la pénicilline », ont produit une sensibilisation locale dans neuf cas sur neuf personnes, en faisant des injections intradermiques répétées de solution de pénicilline. De même, H. G. Bauer a pu confirmer ce résultat en produisant un placard de dermatose vésiculaire sur lui-même après trois injections intra dermiques de solution de pénicilline à cinq jours d'intervalle. Cette région sensibilisée pouvait être mise en évidence par un test cutané à la sodium pénicilline G. Cela semblait indiquer que la variété G était l'allergène dans ce cas particulier. Ultérieurement, une injection I M de 20.000 unités de pénicilline ordinaire fut suivie dans les neuf jours par une éruption érythématovésiculaire très marquée de tous les espaces interdigitaux des deux pieds ; vingt-quatre heures après l'éruption disparut aussi vite qu'elle était apparue. Des antécédents de mycoses existaient aux pieds, mais leurs manifestations avaient toujours été très peu marquées. Ce type de réactions produites par la pénicilline présente une similitude frappante avec les dermatomycoses et il est même clairement démontré à l'heure actuelle que les éruptions érythématovésiculaires à la pénicilline relèvent d'un processus analogue à celui des mycoses cutanées.

On sait en effet qu'un certain nombre de champignons comprenant le *penicillum notatum* et les tri-

cophytes ont un facteur antigénique commun.

En général, la suite des faits s'établit de la façon suivante : une mycose siégeant sur une des régions d'élection (pieds avec l'épiderme macéré entre les orteils, mains, sillon genito crural, et même peau du tronc) et la sensibilisant. Cette sensibilisation ne peut devenir cliniquement évidente que lors d'un nouveau contact avec l'antigène. Ce contact peut se produire sous la forme d'une injection I M à la pénicilline ou sous la forme d'une réinfection par le champignon primitif.

Les réactions érythématovésiculaires se limitent habituellement d'elles-mêmes et cela même si le traitement à la pénicilline n'est pas interrompu.

Dans les dermatoses de contact au contraire, l'éruption persiste ou devient plus grave aussi longtemps que dure le contact. Et ceci a comme conséquence de considérer la pénicilline comme l'agent responsable de toute dermatose de contact survenant chez le personnel employé à la préparation du produit. La thérapeutique dans ce cas est évidente.

On peut se demander alors quel est exactement l'allergène dans ces phénomènes de sensibilisation ? La pénicilline comme on l'utilise actuellement contient au moins cinq variétés, ce qui suggère évidemment que chacune d'elles a ses caractères cliniques et thérapeutiques propres et probablement aussi son pouvoir de sensibilisation particulier.

Les effets cliniques et thérapeutiques de la majorité des préparations commerciales peuvent être

aujourd'hui attribués à la variété G qui est si abondamment produite par le procédé dit « procédé en submersion ».

Même si les nouveaux produits sont plus purs, ils contiennent encore des quantités appréciables des autres variétés et des impuretés non éliminées pendant la fabrication.

Il n'a pas encore été possible de déterminer si les impuretés contenues dans la pénicilline sont réellement responsables du phénomène de sensibilisation. Les premières pénicillines de différentes marques contenaient jusqu'à 80 et 90 % d'impuretés. Les laboratoires se sont efforcés d'extraire de la pénicilline de plus en plus pure. Actuellement, les pénicillines ne comportent que 60 % d'impuretés (constituées par un grand nombre de substances consistant en extraits solubles dans les solvants organiques, qui peuvent produire occasionnellement l'urticaire et variant d'un échantillon à l'autre) et en fait la fréquence des réactions a fortement diminué. Ce qui est évidemment un argument frappant en faveur du rôle des impuretés dans la genèse des incidents et accidents.

Pyle et Rattner (observation du médecin) ont cherché à déterminer si l'éruption était due à la moisissure elle-même ou au milieu de culture; les différents tests ont montré que le produit total donnait des réactions positives mais que le milieu de culture ne donnait aucune réaction. Le test effectué avec la pénicilline la plus pure qu'ils aient pu se procurer à cette époque, a donné une réaction légèrement positive. Les auteurs concluent

que c'est bien la pénicilline elle-même qui est cause de l'éruption et celle-ci est bien de nature allergique et non pas due à une irritation chimique puisque la pénicilline a été maintes fois appliquée sans qu'on ait observé de réactions cutanées.

Pour Mac Closky et Smith, il est impossible de déterminer si ce sont les impuretés ou la pénicilline elle-même qui provoque la sensibilisation anaphylactique.

Mais pour Mac Kee et Chow et d'autres auteurs, ces réactions anaphylactiques doivent être incriminées plus au principe actif qu'aux impuretés.

Dans les deux cas de dermatose de contact mentionnés (survenus chez les deux infirmiers) les tests à la sodium pénicilline G et au milieu de culture, donnèrent des résultats négatifs. Ainsi, on devrait pouvoir dire que l'allergène est autre chose que la sodium pénicilline G et le milieu de culture.

En fait, aussi longtemps que les diverses variétés de pénicilline ne seront pas isolées et leur rôle comme allergène déterminé, le mécanisme des divers phénomènes de sensibilisation restera obscur.

La découverte d'une pénicilline active par voie buccale ne préviendra pas les dermatoses allergiques mais pourra en modifier l'aspect clinique.

Valeur des tests.

Il résulte des travaux publiés que les tests cutanés sont d'une valeur limitée au point de vue diagnostic dans l'étude des dermatoses allergiques.

Dans la dermatose de contact, l'antigène atteint toujours la peau par la voie externe; par conséquent, les premiers changements se produisent sur les couches superficielles de l'épiderme; par suite, les réactions aux tests cutanés sont habituellement positives. Les réactions négatives deviendraient probablement positives si la concentration de la solution était augmentée ou si les tests avaient une durée plus longues que les habituelles quarante-huit heures.
Dans le groupe érythématovésiculaire, l'épiderme aussi est la première couche intéressée mais l'antigène arrive par la voie sanguine et ainsi la réaction maxima tend à se produire dans les couches profondes de l'épiderme. Les intradermoréactions, si on les fait dans les régions intéressées par la dermatose, donneront le plus souvent des réactions positives. Il n'en est pas de même des épidermoréactions qui donnent habituellement des résultats négatifs même si on les fait dans les régions atteintes.

Dans le cas d'urticaire, les tissus lésés sont dans la zone subpapillaire, mais les couches profondes de l'épiderme peuvent être suffisamment sensibilisées pour donner parfois des intradermoréactions positives. Les épidermoréactions n'ont pas de valeur dans ce groupe.

CHAPITRE V

Prophylaxie des Accidents et Traitement

1° A la suite d'injection I M de pénicilline :

a) L'Urticaire :

Pratiquement il ne peut être prévenu. Par contre, au point de vue curatif, on a de très bons résultats avec les anti-histaminiques de synthèse.

b) Eruptions érythématovésiculeuses :

Il est nécessaire au préalable d'examiner soigneusement les téguments pour dépister les mycoses; s'ils en présentent, faire une thérapeutique locale qui empêchera les accidents de réactivation.

2° Pour éviter les dermatoses par contact :

Il ne faut employer la pénicilline qu'à une faible concentration; les pommades ou lotions ne doivent pas dépasser une concentration de cinq cents unités par cc.

B. J. Hoffman emploie des pommades ou des lotions à la concentration de 800 unités par cc.

Il est recommandé de faire des applications discontinues : n'avoir recours à ce procédé que quatre jours en suivant, arrêter et reprendre ensuite si on juge l'application nécessaire.

Conclusions

Au terme de cette étude qui nous a permis de décrire les types principaux de dermatoses allergiques, compliquant le traitement à la pénicilline, que conclure ?

1° Dans les cas de dermatoses de contact, bien que l'allergène exact ne soit pas identifié le plus souvent, il semble que ni la sodium pénicilline G, ni le milieu de culture ne sont responsables.

2° Les réactions érythématovésiculaires et les dermatomycoses sont semblables et nous admettons

comme le Major Gerhard H. Bauer qu'il s'agit de réactivation de lésions mycosiques mal éteintes provoquées par des injections de pénicilline.

3° L'urticaire peut résulter aussi bien de la pénicilline que des impuretés. Dans la majorité des cas, on peut dire que l'urticaire relève d'une intolérance primitive à la pénicilline.

4° Le groupe des « post-treatment reactions » présente les accidents les plus sérieux.

5° Les tests cutanés n'ont qu'une valeur limitée dans le diagnostic des divers types de dermatoses.

6° Pour connaître les allergènes exacts, il faudra attendre que les diverses variétés de pénicilline soient exemptes d'impureté.

En résumé, les accidents cutanés variés provoqués par la pénicilline ou ses impuretés sont rares (Cohen et Pfaff ont trouvé un pourcentage de 0,95 % de réactions sur 524 malades hospitalisés et traités à la pénicilline). Leur gravité n'est jamais telle qu'elle constitue une contrindication à la pénicillothérapie.

Cependant ils réclament dans certaines circonstances une manipulation plus prudente et graduée de cette remarquable chimiothérapie prodigieusement active.

On a voulu faire un rapprochement avec les accidents provoqués par l'arsenic; comme celui-ci, la pénicilline donne des réactions précoces, tardives, ou possède un rôle réactivant; mais à cela se borne la comparaison, car on ne retrouve jamais d'accidents graves, en particulier, on ne rencontre pas les accidents survenant à la suite du novar (érythrodermies, encéphalopathies).

Comme le disait MARSHALL au sujet de la pénicilline dans le traitement de la syphilis : « La pénicilline a cet avantage énorme sur l'arsenic, le bismuth et le mercure, c'est qu'elle peut être administrée à n'importe quelle dose sans crainte d'effets toxiques. »

VU :
Le Président du Jury,
M. NANTA.

VU :
Le Doyen,
J. CALVET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 27 octobre 1947.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN.

Bibliographie

G.H. BAUER. — Les dermatoses allergiques qui compliquent la pénicillothérapie (*Archives of Dermatology and Syphilology, Chicago*, 54, n° 3, septembre 1946, pp. 292-299).

W. N. GRAVES, C. C. CARPENTER, R. W UNANGST. — Eruptions vésiculeuses au cours de l'administration de la pénicilline (*Archives of Derm. and Syph.*, 50, n° 1, juillet 1944, p. 6).

MORRIS et DOWNING. — Dermatite buleuse par pénicilline (*Journal of the American Medical Association*, Chicago, V, 127, n° 12, 24 mars 1945, p. 711).

Lt Maxwell, H. Kolodny. — Réaction en pénicillothérapie, *J. A. M. A.*, avril 1946.

H. R. Vickers. — Dermatites par contact produites par la pénicilline, *The Lancet*, Londres, mars 1946.

M.-P. Bondet. — Accidents et incidents de la pénicillothérapie en vénéréologie (*Journal de Médecine de Lyon*, août 1946).

M.-P. Cuilleret. — Aperçu des possibilités de la pénicilline en thérapeutique dermatologique (*Journal de Médecine de Lyon*, août 1946).

Gilbert Dreyfus, H. Mamon et A. Herrault. — Deux cas d'intolérance cutanée à la pénicilline (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, novembre 1946).

A. Rostemberg et H. Welch. — Etude des types d'hypersensibilisation produite par la pénicilline (*American Ass. Journal of the Medical Sciences*, vol. 210, n° 2, août 1945, pp. 158-167).

W. E. Sullens. — Reaction To Penicillin, *Annales*, 1946.

M.-B. Barkes Beesen. — Pénicilline dans le traitement de la syphilis, *Annales*, juillet-août 1948.

D. Bedbord, M. B., Ch. B. — Un cas de dermatite par pénicilline (*British Medical Journal*, janvier 1946).

F. Coste, J. Boyer, B. Pignet. — Urticaire à la Pénicilline (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, décembre 1946).

R. M. Tzanck. — Dermatose par sensibilisation, *Thèse, Paris*, 1942, n° 183.

L. H. Criep. — Allergy to Penicillin, *J. A. M. A.*, 126, 429-430, octobre 1944.

A. N. Barker. — Allergic Reactions to Penicillin, *Lancet*, I, 177-178, février 1945.

H. D. Pyle and H. Rattner. — Contact Dermatitis from penicillin, *J. A. M. A.*, 125-208, july 1944.

A. J. Rostemberg. — Local Penicillin therapy, *Arch. Dermat. and Syph.*, nov. 1944.

J. E. L. Keyes. — Penicillin in Ophtalmology, *J. A. M. A.*, 126, 610-615, nov. 1944.

E. Selinger. — Dermatitis of the Lids from Penicillin Eye Drops, *J. A. M. A.*, 9 juin 1945, p. 437.

G. W. Binkley ans A. Brockmole. — Dermatitis from Penicillin, *Arch. Dermat. and Syph.*, 50, 326-327, nov. 1944.

S. H. Silvers. — Contact Dermatitis from Amorphous Sodium Penicillin, *Arch. Dermat. and Syph.*, 50, 328-329, novembre 1944.

H. Goodmann. — Dermatose due à la préparation et à l'administration de la pénicilline, *Archives of Dermatologie and Syph.*, août 1946, p. 206.

Major B. J. Hoffman. — « Topical Use of Penicillin in Treatment of Pyoderma », *Archives of Dermatologie and Syphilology*, juin 1947, p. 630.

Cohen and Pfaff. — « Penicillin in Dermatologic Therapy », *Arch. Dermat. and Syph.*, mars 1945, p. 172.

Stephen Fromes. — Reactions in the Treatment of Syphilis with Penicillin, mars 1947, p. 385.

Tables des Matières

Introduction. 9

Historique. — Fréquence des accidents cutanés. 11

Classification. 13

Chapitre premier. — Réactions cutanées en pénicillothérapie générale. 15

1. L'urticaire. 16

2. Réactions érythémato-vésiculaires. 19

Chapitre II. — Accidents cutanés par la pénicilline locale. 23

Chapitre III. — Réactions postérieures au traitement prolongé. 31

Chapitre IV. — Physiopathologie des accidents cutanés dus à la pénicilline. 35

Chapitre V. — Prophylaxie des accidents et traitements. 43

Conclusions. 45

Bibliographie. 49